

PCT/JP00/07694
09/869103
01.11.00

JP 00 / 7694 日本国特許庁
4
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 22 DEC 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

2000年 6月15日

出願番号

Application Number:

特願2000-180472

出願人

Applicant (s):

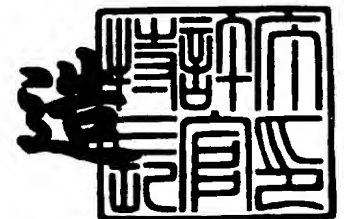
大正製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3101528

【書類名】 特許願

【整理番号】 J83323A1

【提出日】 平成12年 6月15日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C215/00

【発明の名称】 20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤

【請求項の数】 6

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 佐藤 正和

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 宮田 則之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 石井 孝明

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 小林 結子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 天田 英明

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【復代理人】

【識別番号】 100064908

【弁理士】

【氏名又は名称】 志賀 正武

【選任した復代理人】

【識別番号】 100108578

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 詔男

【選任した復代理人】

【識別番号】 100089037

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡邊 隆

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008707

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【ブルーフの要否】 要

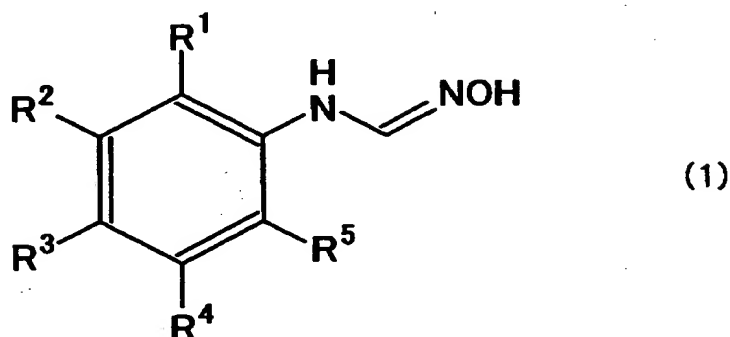
【書類名】 明細書

【発明の名称】 20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は、各々同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～14のアルキル基、炭素原子数2～6のアルキニル基、炭素原子数3～6のシクロアルキル基、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルキル基、炭素原子数1～14のアルコキシ基、炭素原子数2～10個のアルケニルオキシ基、炭素原子数2～6個のアルキニルオキシ基、炭素原子数3～8個のシクロアルコキシ基、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルコキシ基、フェノキシ基、水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されたフェノキシ基、水素原子が炭素原子数1～4個のアルコキシ基で置換されたフェノキシ基、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェノキシ基、炭素原子数1～6個のヒドロキシアルキル基、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のヒドロキシアルキル基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素原子数2～8個のジアルキルアミノ基、炭素原子数4～11個のジアルキルアミノアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素原子数2～6個のアルキルカルバモイル基、N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル基、炭素原子数2～6個のアルキルアミド基、シアノ基、炭素原子数2～6個のシアノアルキル基、ニトロ基、炭素原子数1～

6個のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、炭素原子数2～6個のアルキルチオアルキル基、炭素原子数1～6個のトリフルオロアルキルチオ基、p-ニトロフェニルチオ基、3-フェニルプロペン-2-イルオキシカルボニル基、又は R^2 と R^3 が一緒になって $-C(O)-NH-NH-C(O)-$ を示す。)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

【請求項2】 $R^1 \sim R^5$ が、各々同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数2～4のアルキニル基、水素原子が1～4個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～2個のアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基、炭素原子数4～6個のアルケニルオキシ基、炭素原子数3～5個のアルキニルオキシ基、炭素原子数4～6個のシクロアルコキシ基、水素原子が1～4個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～2個のアルコキシ基、フェノキシ基、水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたフェノキシ基、水素原子が炭素原子数1～2個のアルコキシ基で置換されたフェノキシ基、水素原子が1個のハロゲン原子で置換されたフェノキシ基、炭素原子数1～3個のヒドロキシアルキル基、炭素原子数2～5個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数3～5個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素原子数2～3個のジアルキルアミノ基、カルバモイル基、炭素原子数2～3のアルキルカルバモイル基、N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル基、炭素原子数2～3のアルキルアミド基、シアノ基、炭素原子数2～3のシアノアルキル基、ニトロ基、炭素原子数1～2個のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、炭素原子数1～2個のアルキルチオ基、炭素原子数2～3のアルキルチオアルキル基、炭素原子数1～2のトリフルオロアルキルチオ基、p-ニトロフェニルチオ基、3-フェニルプロペン-2-イルオキシカルボニル基、又は R^2 と R^3 が一緒になって $-C(O)-NH-NH-C(O)-$ で示される請求項1記載の20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

【請求項3】 $R^1 \sim R^5$ が、各々同一又は相異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、n-デシル基、エチニル基、ト

リフルオロメチル基、3, 3-ジメチルブトキシ基、メトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、n-オクトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘプトキシ基、3-メチルペントキシ基、4-メチルペントキシ基、3-メチルブトキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、2-ペンテニルオキシ基、4-ペンテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2, 4-ヘキセジエニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、3-ペンチニルオキシ基、4-ペンチニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、ジフルオロメチルオキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、2-メチルフェニルオキシ基、4-メチルフェニルオキシ基、2-メトキシフェニルオキシ基、4-メトキシフェニルオキシ基、4-クロロフェニルオキシ基、2-ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、i-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニルメチル基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル基、アセトアミド基、シアノ基、シアノメチル基、ニトロ基、メチルスルホニル基、フェニルスルホニル基、メチルチオ基、メチルチオメチル基、トリフルオロメチルチオ基、p-ニトロフェニルチオ基、3-フェニルプロペン-2-イルオキシカルボニル基、又は R^2 と R^3 が一緒になって $-C(O)-NH-NH-C(O)-$ で示される請求項1記載の20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項5】 請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬。

【請求項6】 請求項3記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はアラキドン酸から20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(20-H

E T E) の産生を阻害するヒドロキシホルムアミジノベンゼン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

アラキドン酸から産生される生理活性物質として従来シクロオキシゲナーゼによって産生されるプロスタグランジン類及びリポキシゲナーゼによって産生されるリポキシゲナーゼ類が広く知られているが、近年チトクローム p 450 属に属する酵素によってアラキドン酸から産生される 20-H E T E が生体内で多彩な働きをしていることが明らかとされつつある (J.Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995))。これまでに 20-H E T E は腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが明らかにされており、生体内で重要な生理作用を演じていると共に各種腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている (J.Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995)、Am.J.Physiol., 第277巻, R607頁 (1999)等)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は 20-H E T E の産生を阻害する薬剤を提供することを目的としている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

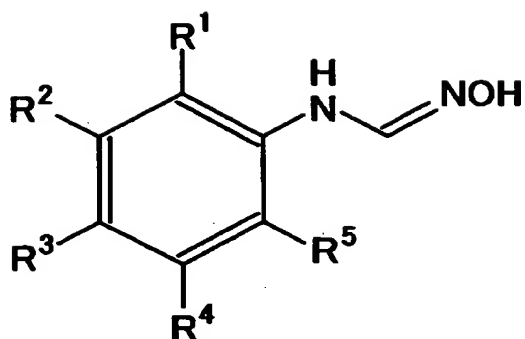
本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある種の芳香族化合物が 20-H E T E の産生を阻害することを見出し、本発明を完成した。

【0005】

すなわち、請求項 1 記載の発明は、次の一般式 (1)

【0006】

【化2】



(1)

【0007】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は、各々同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～14のアルキル基、炭素原子数2～6のアルキニル基、炭素原子数3～6のシクロアルキル基、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルキル基、炭素原子数1～14のアルコキシ基、炭素原子数2～10個のアルケニルオキシ基、炭素原子数2～6個のアルキニルオキシ基、炭素原子数3～8個のシクロアルコキシ基、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルコキシ基、フェノキシ基、水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されたフェノキシ基、水素原子が炭素原子数1～4個のアルコキシ基で置換されたフェノキシ基、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェノキシ基、炭素原子数1～6個のヒドロキシアルキル基、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のヒドロキシアルキル基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素原子数2～8個のジアルキルアミノ基、炭素原子数4～11個のジアルキルアミノアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素原子数2～6個のアルキルカルバモイル基、N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル基、炭素原子数2～6個のアルキルアミド基、シアノ基、炭素原子数2～6個のシアノアルキル基、ニトロ基、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、炭素原子数2～6個のアルキルチオアルキル基、炭素原子数1～6個のトリフルオロアルキルチオ基、p-ニトロフェニルチオ基、3-フェニルプ

ロペン-2-イルオキシカルボニル基、又は R^2 と R^3 が一緒になって $-C(O)-NH-NH-C(O)-$ を示す。)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(20-HETE)産生阻害剤を提供するものである。

請求項2記載の発明は、請求項1記載の20-HETE産生阻害剤において、 $R^1 \sim R^5$ が、各々同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数2～4のアルキニル基、水素原子が1～4個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～2個のアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基、炭素原子数4～6個のアルケニルオキシ基、炭素原子数3～5個のアルキニルオキシ基、炭素原子数4～6個のシクロアルコキシ基、水素原子が1～4個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～2個のアルコキシ基、フェノキシ基、水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたフェノキシ基、水素原子が炭素原子数1～2個のアルコキシ基で置換されたフェノキシ基、水素原子が1個のハロゲン原子で置換されたフェノキシ基、炭素原子数1～3個のヒドロキシアルキル基、炭素原子数2～5個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数3～5個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素原子数2～3個のジアルキルアミノ基、カルバモイル基、炭素原子数2～3のアルキルカルバモイル基、N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル基、炭素原子数2～3のアルキルアミド基、シアノ基、炭素原子数2～3のシアノアルキル基、ニトロ基、炭素原子数1～2個のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、炭素原子数1～2個のアルキルチオ基、炭素原子数2～3のアルキルチオアルキル基、炭素原子数1～2のトリフルオロアルキルチオ基、p-ニトロフェニルチオ基、3-フェニルプロペン-2-イルオキシカルボニル基、又は R^2 と R^3 が一緒になって $-C(O)-NH-NH-C(O)-$ で示される20-HETE産生阻害剤を提供するものである。

請求項3記載の発明は、請求項1記載の20-HETE産生阻害剤において、 $R^1 \sim R^5$ が、各々同一又は相異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、n-デシル基、エチニル基、トリフルオロメチル基

、3, 3-ジメチルブトキシ基、メトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、n-オクトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘプトキシ基、3-メチルペントキシ基、4-メチルペントキシ基、3-メチルブトキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、2-ペンテニルオキシ基、4-ペンテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2, 4-ヘキセジエニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、3-ペンチニルオキシ基、4-ペンチニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、ジフルオロメチルオキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、2-メチルフェニルオキシ基、4-メチルフェニルオキシ基、2-メトキシフェニルオキシ基、4-メトキシフェニルオキシ基、4-クロロフェニルオキシ基、2-ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、i-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニルメチル基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル基、アセトアミド基、シアノ基、シアノメチル基、ニトロ基、メチルスルホニル基、フェニルスルホニル基、メチルチオ基、メチルチオメチル基、トリフルオロメチルチオ基、p-ニトロフェニルチオ基、3-フェニルプロペン-2-イルオキシカルボニル基、又は R^2 と R^3 が一緒になって $-C(O)-NH-NH-C(O)-$ で示される20-HETE産生阻害剤を提供するものである。

【0008】

請求項4記載の発明は、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

請求項5記載の発明は、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬を提供するものである。

請求項6記載の発明は、請求項3記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】

一般式(1)の $R^1 \sim R^5$ のうち、水素原子以外の原子及び基であるものの個数に特に制限はないが、1～5個であることが好ましい。 $R^1 \sim R^5$ は、同一でも異なってもよい。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が好ましく、またこれらがより好ましい。炭素原子数1～14のアルキル基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1～10のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*n*-デシル基がより好ましい。炭素原子数2～6のアルキニル基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数2～4のアルキニル基が好ましく、エチニル基がより好ましい。水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルキル基としては、水素原子が1～4個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～2個のアルキル基が好ましく、トリフルオロメチル基が好ましい。

【0010】

炭素原子数1～14のアルコキシ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1～8のアルコキシ基が好ましく、3, 3-ジメチルブトキシ基、メトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*n*-オクトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘプトキシ基、3-メチルペントキシ基、4-メチルペントキシ基、3-メチルブトキシ基がより好ましい。炭素原子数2～10個のアルケニルオキシ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数4～6個のアルケニルオキシ基が好ましく、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、2-ペンテニルオキシ基、4-ペンテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2, 4-ヘキセジエニルオキシ基が好ましい。炭素原子数2～6個のアルキニルオキシ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数3～5個のアルキニルオキシ基が好ましく、3-ブチニルオキシ基、3-ペンチニルオキシ基、4-ペンチニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基がより好ましい。

【0011】

炭素原子数3～8個のシクロアルコキシ基としては、炭素原子数4～6個のシクロアルコキシ基が好ましく、シクロペンチルオキシ基がより好ましい。水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルコキシ基と

しては、水素原子が1～4個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～2個のアルコキシ基が好ましく、ジフルオロメチルオキシ基、トリフルオロメチルオキシ基がより好ましい。水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されたフェノキシ基としては、水素原子が炭素原子数1～2個のアルキル基で置換されたフェノキシ基が好ましく、2-メチルフェニルオキシ基、4-メチルフェニルオキシ基がより好ましい。水素原子が炭素原子数1～4個のアルコキシ基で置換されたフェノキシ基としては、水素原子が炭素原子数1～2個のアルコキシ基で置換されたフェノキシ基が好ましく、2-メトキシフェニルオキシ基、4-メトキシフェニルオキシ基がより好ましい。水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されたフェノキシ基としては、水素原子が1個のハロゲン原子で置換されたフェノキシ基が好ましく、4-クロロフェニルオキシ基がより好ましい。

【0012】

炭素原子数1～6個のヒドロキシアルキル基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1～3個のヒドロキシアルキル基が好ましく、2-ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基がより好ましい。炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数2～5個のアルコキシカルボニル基が好ましく、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、i-ブトキシカルボニル基がより好ましい。炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニルアルキル基としては、炭素原子数3～5個のアルコキシカルボニルアルキル基が好ましく、エトキシカルボニルメチル基がより好ましい。炭素原子数2～8個のジアルキルアミノ基としては、炭素原子数2～3個のジアルキルアミノ基が好ましく、ジメチルアミノ基がより好ましい。炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基、炭素原子数1～2個のアルキルスルホニル基が好ましく、メチルスルホニル基がより好ましい。炭素原子数1～6個のアルキルチオ基としては、炭素原子数1～2個のアルキルチオ基が好ましく、メチルチオ基がより好ましい。

【0013】

炭素原子数2～6個のアルキルカルバモイル基としては、炭素原子数2～3個のアルキルカルバモイル基が好ましく、メチルカルバモイル基がより好ましい。

炭素原子数 2～6 個のアルキルアミド基としては、炭素原子数 2～3 個のアルキルアミド基が好ましく、アセトアミド基がより好ましい。炭素原子数 2～6 個のシアノアルキル基としては、炭素原子数 2～3 個のシアノアルキル基が好ましく、シアノメチル基がより好ましい。炭素原子数 2～6 個のアルキルチオアルキル基としては、炭素原子数 2～3 個のアルキルチオアルキル基が好ましく、メチルチオメチル基がより好ましい。炭素原子数 1～6 個のトリフルオロアルキルチオ基としては、炭素原子数 1～2 個のトリフルオロアルキルチオ基が好ましく、トリフルオロメチルチオ基がより好ましい。

【0014】

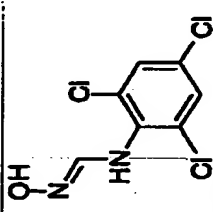
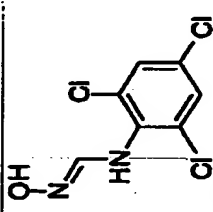
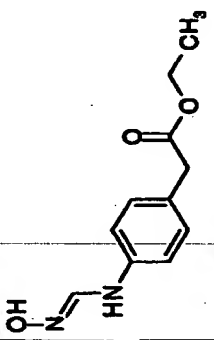
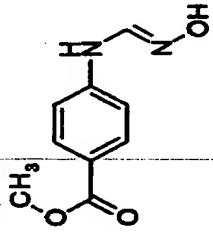
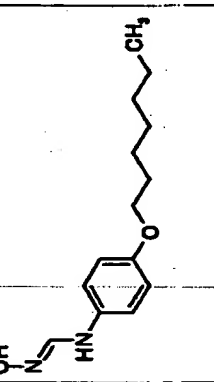
$R^1 \sim R^5$ としては、上記の他に、フェノキシ基、カルバモイル基、N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、炭素原子数 1～2 個のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、p-ニトロフェニルチオ基、3-フェニルプロペン-2-イルオキシカルボニル基、 R^2 と R^3 が一緒になって—C(O)—NH—NH—C(O)—を形成するものが好ましく、フェノキシ基、カルバモイル基、N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、メチルスルホニル基、フェニルスルホニル基、p-ニトロフェニルチオ基、3-フェニルプロペン-2-イルオキシカルボニル基、 R^2 と R^3 が一緒になって—C(O)—NH—NH—C(O)—を形成するものがより好ましい。

【0015】

一般式(1)で表される化合物は、 $R^1 \sim R^5$ が上記好ましい原子又は基であるものが好ましく、上記より好ましい原子又は基であるものがより好ましく、さらに、表1～表27に示される化合物1～化合物130が特に好ましい。

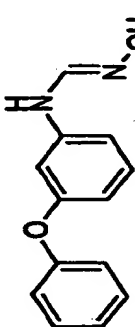
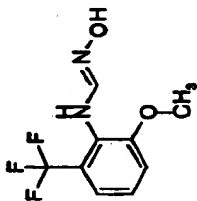
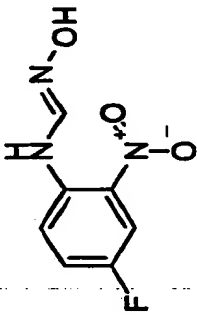
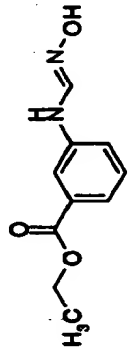
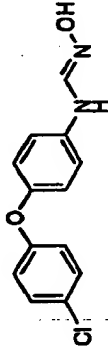
【0016】

【表 1】

化合物 番号		mp	M+H (ESI)	M+H (APCI)	M-H (ESI)	M-H (APCI)	Rf 値	TLC*	展開 溶媒	抑制率 (1 μ M)	IC50 (nM)
化合物 1		166.5 -167			237		0.29	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	72.0	
化合物 2		106- 107.5	223		221		0.05	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	94.7	28.9
化合物 3		167- 167.5		195	193	193	0.47	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	92.7	
化合物 4		121- 122.5	251	251	249	249	0.36	SiO2 (NH)	AcOEt	99.9	3.7

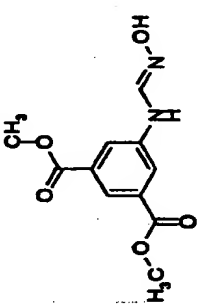
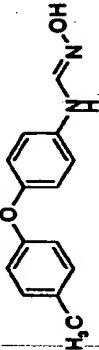
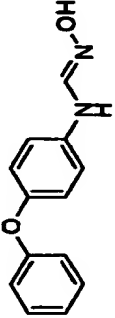
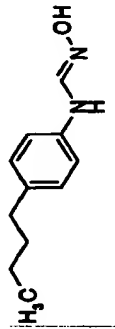
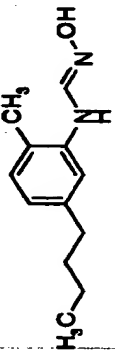
【0017】

【表 2】

化合物 5		100- 102			227		0.12	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	92.2	354.5
化合物 6		138.0 - 139.5 (dec.)								67.6	
化合物 7		172.5 - 173.0 (dec.)								34.9	
化合物 8		137.5 - 138.5		209		207	0.53	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 9		143- 145	263				0.26	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	102.0	7.0

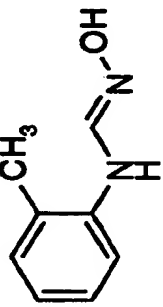
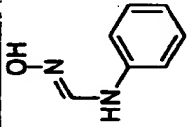
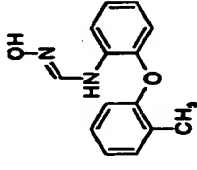
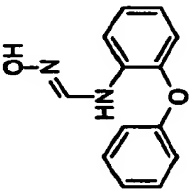
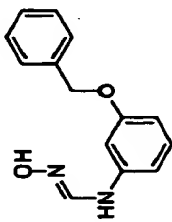
【0018】

【表 3】

化合物 10		183- 183.5					253	251	251	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 11		155- 156	243					241		0.10	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	116.5	24.4
化合物 12		144- 145.5	229					227		0.09	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	89.2	35.6
化合物 13		122.0 - 123.5											117.6	3.9
化合物 14		116.5 - 117.5											48.6	720

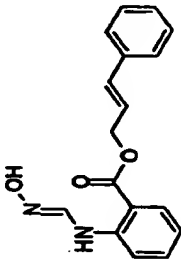
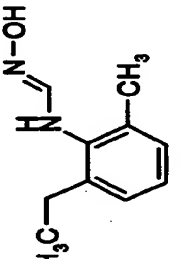
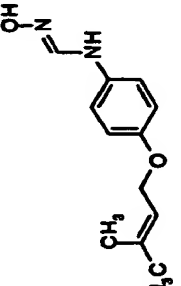
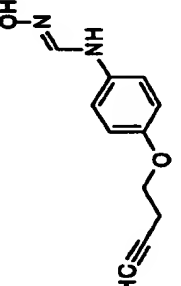
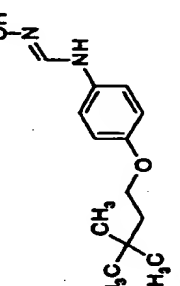
【0019】

【表 4】

化合物 15		154.0 - 154.5									57.4	3625
化合物 16			137	135	0.10	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	49.3				
化合物 17			243	241	0.17	SiO2	EtOAc: hexane =1:2					
化合物 18			229	227	0.15	SiO2	EtOAc: hexane =1:2					
化合物 19			243	241	0.10	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	56				

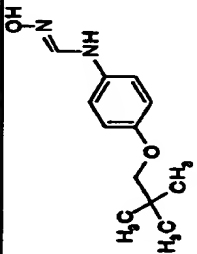
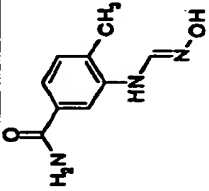
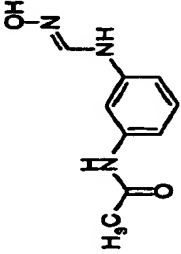
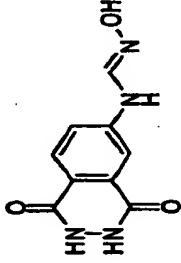
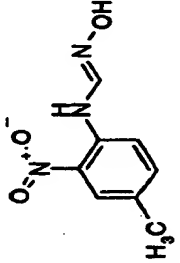
【0020】

【表 5】

化合物 20		297		295	0.11	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	44.0	
化合物 21		179		177	0.13	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	69.7	
化合物 22		221			0.23	SiO2	AcOEt	105	
化合物 23		205			0.23	SiO2	AcOEt	110	
化合物 24		237		235	0.23	SiO2	AcOEt	106	

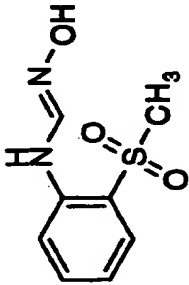
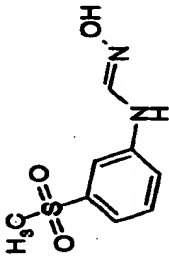
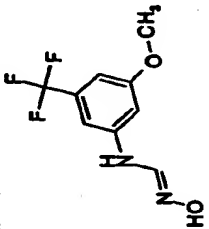
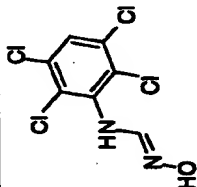
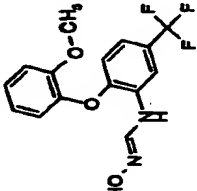
【0021】

【表 6】

化合物 25		223					221		0.22	SiO2	AcOEt: EtOH =90:10	99	
化合物 26				194	192	192		0.23	SiO2 (NH)	AcOEt: EtOH =90:10			
化合物 27				194	192	192		0.06	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5			
化合物 28					219			0.22	SiO2	AcOEt: EtOH =90:10			
化合物 29				196	194			0.25	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5			37.3

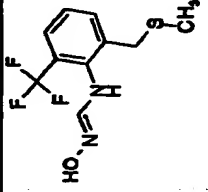
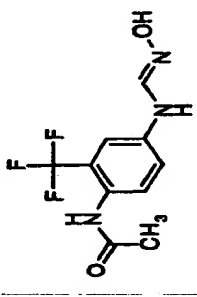
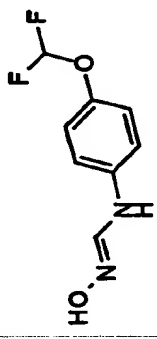
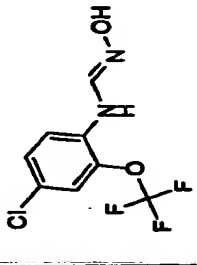
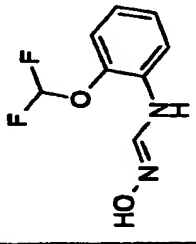
【0022】

【表 7】

化合物 30		215	213	213	0.13	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物 31			213		0.11	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物 32		235	233	233	0.25	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物 33		273	271	271	0.26	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物 34		327	325	325	0.32	SiO2 (NH)	AcOEt		

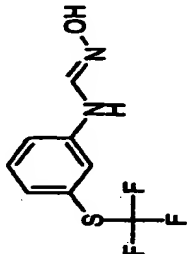
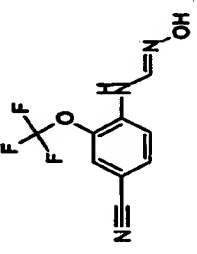
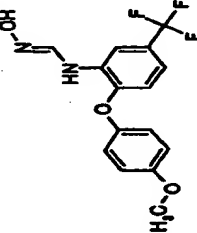
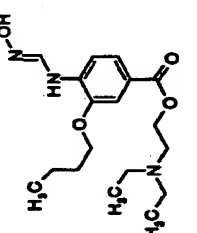
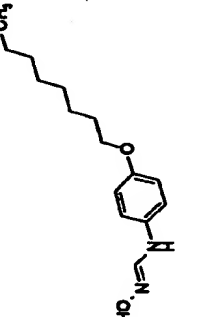
【0023】

【表 8】

化合物 35					265	263	263	263	0.34	SiO2 (NH)	AcOEt	36.5	
化合物 36				262	260	260	260	0.15	SiO2 (NH)	AcOEt		34.1	
化合物 37				203	201	201	201	0.20	SiO2 (NH)	AcOEt		108.2	
化合物 38				255	253	253	253	0.28	SiO2 (NH)	AcOEt			
化合物 39				203	201	201	201	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt		39.4	

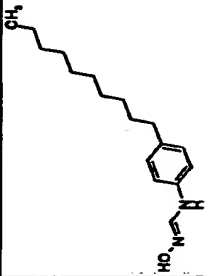
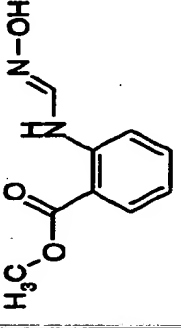
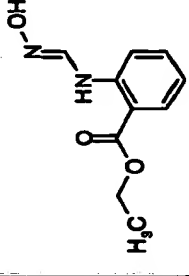
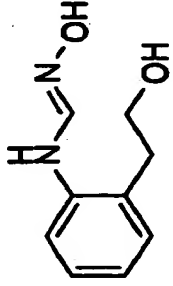
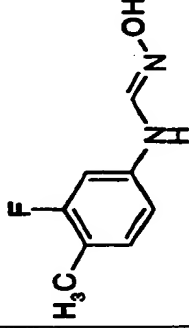
【0024】

【表 9】

化合物 40				237	235	235	0.24	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物 41				246	244	244	0.23	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物 42				327	325	325	0.32	SiO2 (NH)	AcOEt	39.4	
化合物 43				352	350	350	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	32.2	
化合物 44				265	263	263	0.23	SiO2 (NH)	AcOEt		

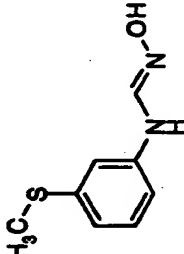
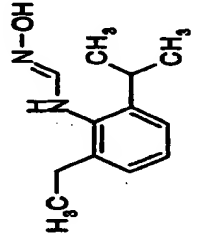
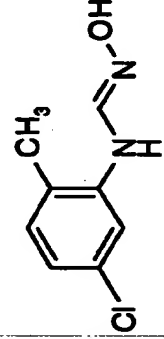
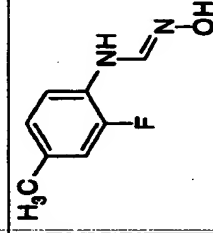
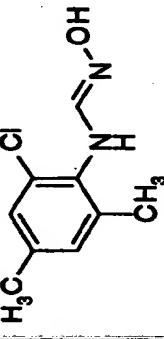
【0025】

【表 10】

化合物 45		277	275	275	275	0.28	SiO2 (NH)	AcOEt	121.4	
化合物 46		195	193	193	193	0.24	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物 47		209	207	207	207	0.26	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物 48		181	179	179	179	0.21	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 49		169				0.51	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	88.6	

【0026】

【表 11】

化合物 50		183	181	181	181	0.49	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	62.6	
化合物 51		207			205	0.61	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	40.0	
化合物 52		186			184	0.55	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	86.7	
化合物 53		169				0.54	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	105.7	
化合物 54		200				0.56	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		

【0027】

【表 1 2】

化合物 55				221			219	0.58	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 56				228	226	226	226	0.57	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		61.9
化合物 57				272	270	270	270	0.57	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		104.1
化合物 58				186			184	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		99.8
化合物 59				181				0.23	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		54.1

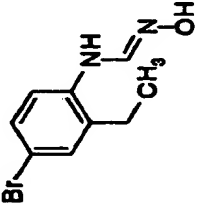
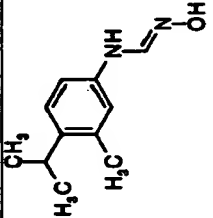
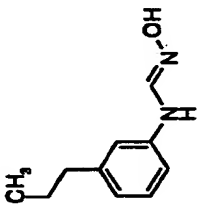
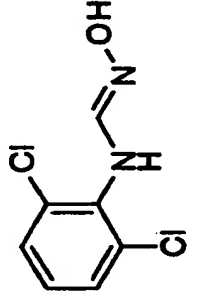
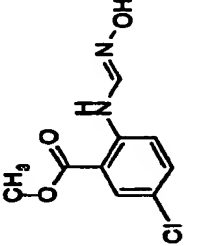
【0028】

【表 13】

化合物 60					181			0.21	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 61					181	179		0.30	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 62					202			0.22	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	62.4	
化合物 63					193	191		0.56	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	69.9	
化合物 64					230	228		0.51	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	67.0	

【0029】

【表 14】

化合物 65						244	242	242	242	0.53	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	85.4	
化合物 66						193		191	191	0.52	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	91.4	
化合物 67						179		177	177	0.54	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	63.5	
化合物 68						206	204			0.59	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 69						230	228	228	228	0.54	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		

【0030】

【表 15】

化合物 70		216	214	214	0.56	SIO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	90.2	
化合物 71		209	207	207	0.50	SIO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	92.0	
化合物 72		255	253	253	0.48	SIO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 73		180	178		0.36	SIO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 74		197	195	195	0.29	SIO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		

【0031】

【表 16】

化合物 75					195	193	193	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 76					223	221	221	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		59.1
化合物 77					237	235	235	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		116.8
化合物 78					225	223	223	0.51	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		44.9
化合物 79					269	267	267	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		

【0032】

【表17】

化合物 80					230	228	228	0.56	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 81					209		207	0.52	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 82					197		195	0.44	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		67.5
化合物 83					195			0.51	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		93.8
化合物 84					197			0.51	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		

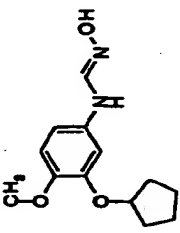
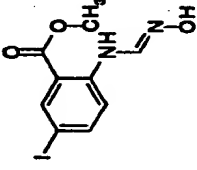
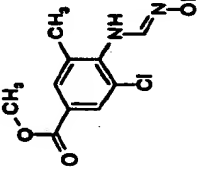
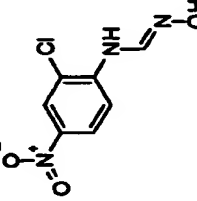
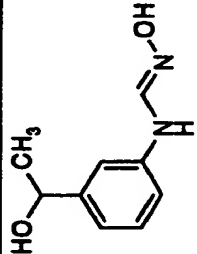
【0033】

【表 18】

化合物 85				220	0.52	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	46.9	
化合物 86		190	188	188	0.57	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 87		197			0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	81.8	
化合物 88		209	207	207	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	85.6	
化合物 89		274	272	272	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	53.3	

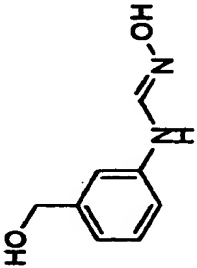
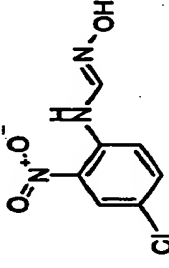
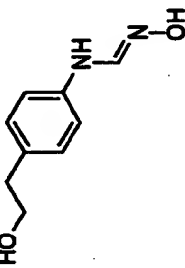
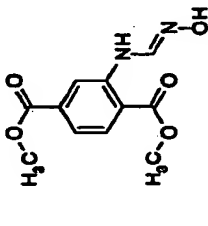
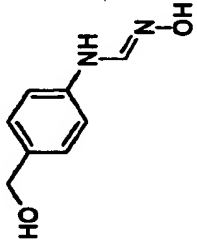
【0034】

【表 19】

化合物 90		251		249	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 91		321	319	319	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	70.1	
化合物 92		244	242	242	0.53	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	31.6	
化合物 93		217		215	0.45	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	51.1	
化合物 94		181		179	0.30	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		

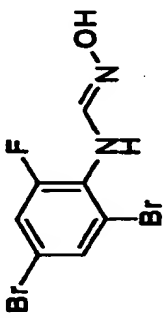
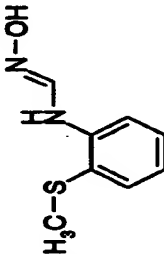
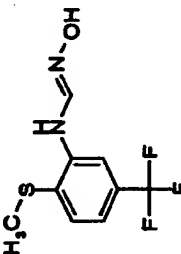
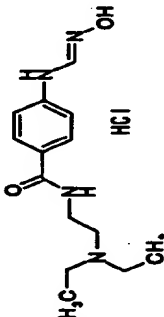
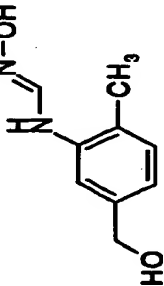
【0035】

【表 20】

化合物 95				167		165	0.25	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 96			217				0.49	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 97			181		179	0.29	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		90.7	
化合物 98			253	251	251	251	0.53	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 99			167	165	165	165	0.27	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		102.2

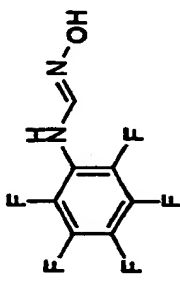
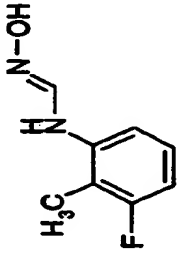
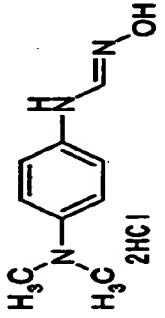
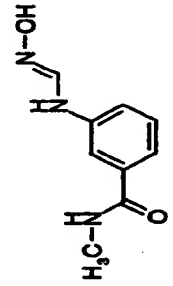
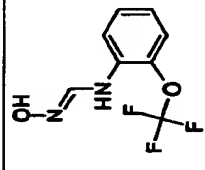
【0036】

【表21】

化合物 100				313	311		0.58	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	78	
化合物 101		183			181		0.35	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 102		251			249		0.35	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 103		279					0.15	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 104		181			179		0.12	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	31.9	

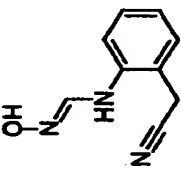
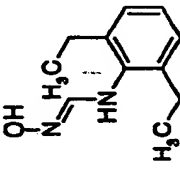
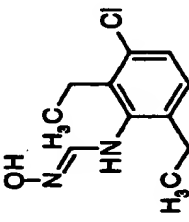
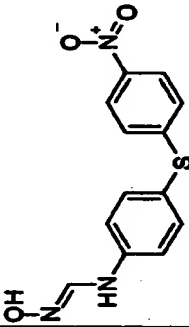
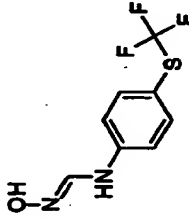
【0037】

【表 2 2】

化合物 105					225			0.25	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =9:1	36.1	
化合物 106					167			0.31	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =9:1		
化合物 107		253						0.4	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =9:1		
化合物 108		194						0.08	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =9:1		
化合物 109		221			219			0.38	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH =9:1		

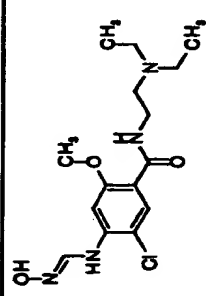
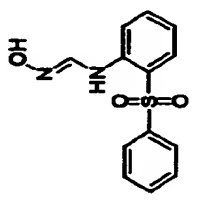
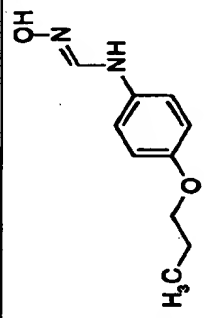
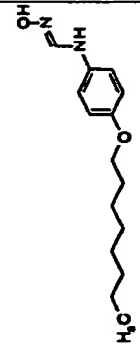
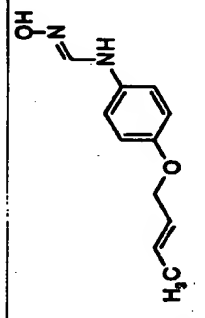
【0038】

【表23】

化合物 110		176		174		0.28	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 111		193		191		0.35	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 112				225		0.29	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 113		290		288		0.34	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	52.2	
化合物 114		237		235		0.31	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	47.1	

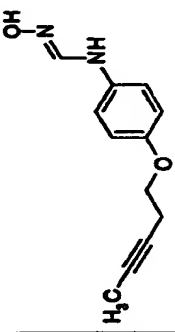
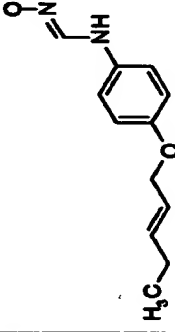
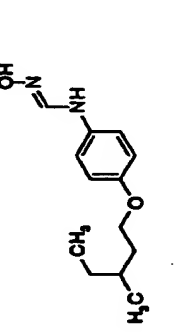
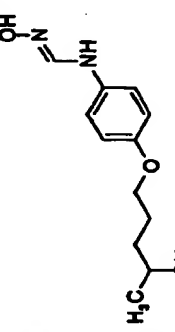
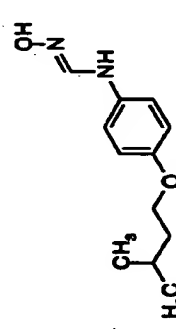
【0039】

【表24】

化合物 115		343				341		0.05	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 116		277				275		0.37	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 117				195	193	193		0.36	SiO2 (NH)	AcOEt	102.9	
化合物 118		265				263		0.36	SiO2 (NH)	AcOEt	117.5	
化合物 119		207				205		0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	117.6	

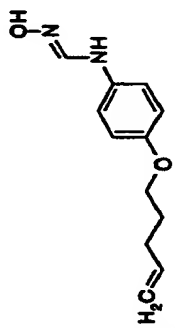
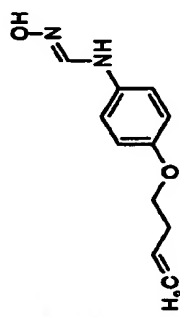
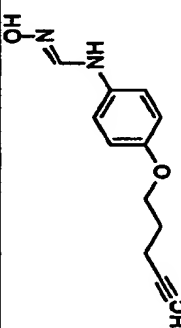
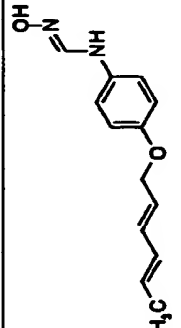
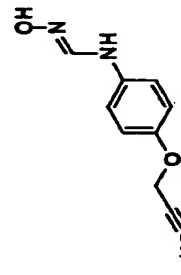
【0040】

【表 25】

化合物 120		219	219	217	217	219	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	119.4	
化合物 121		221	221	219	219	219	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	119.8	
化合物 122		237	237	235	235	235	0.35	SiO2 (NH)	AcOEt	110.8	
化合物 123			237	235	235	235	0.35	SiO2 (NH)	AcOEt	110.1	
化合物 124		223	223	221	221	221	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	121.4	

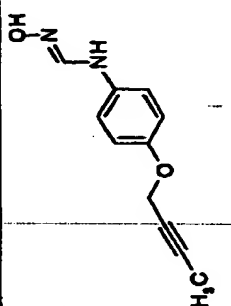
【0041】

【表 26】

化合物 125					221	219	219	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	121.1	
化合物 126		207	207	205	205	205	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	118.8		
化合物 127			219	217	217	217	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	118.8		
化合物 128		233	233	231	231	231	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	110.6		
化合物 129		191	191	189	189	189	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	117.8		

【0042】

【表 27】

化合物 130		205	205	203	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	119.3	
* SiO2: Merck pre-coated plates Silica gel 60 F254, SiO2(NH): TLC7 ^レ -1NH Fuji Silysia Chemical LTD.									

【0043】

また、これらの化合物の融点、MASS測定値、TLCのRf値、展開溶媒を

表1～表27に示す。なお、TLC測定において、 SiO_2 はMerck pre-coated plates Sillica gel 60 F254、 SiO_2 (NH)はFuji Silysia Chemical LTD.を用いた。

【0044】

また、製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩である。それらは、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

【0045】

本発明の一般式(1)で表される化合物は、例えば $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ で置換されたアニリン誘導体とオルトギ酸エステルとを反応させ、生成物を単離又は単離せずに、ヒドロキシルアミンで処理することにより合成することがきる。

【0046】

本発明の医薬は、かかる一般式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するものである。かかる医薬は、特に腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬として有用である。

また、本発明の20-HETE産生阻害剤は、一般式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするものであり、20-HETE産生を有効に阻害する。

【0047】

本発明に係る医薬、腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬、20-HETE産生阻害剤投与量は、成人を治療する場合で、一般式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩として、1日1~2000mgが好ましく、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。この投与量は、用途、患者の年齢、体重及び症状等によって適宜増減することができる。

【0048】

本発明に係る医薬、腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬、20-HETE産生阻害剤は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術(例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)などを用いることができる。

【0049】

【実施例】

次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0050】

製造例1

N-(4-メトキシカルボニルフェニル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン(化合物3)の合成

4-アミノベンゾイックアシドメチルエステル(1.98g)とオルトギ酸エチル(4.07g)の混合物を100℃で16時間攪拌した後、過剰のオルトギ酸エチルを留去した。得られた残渣に塩酸ヒドロキシルアミン(1.50g)とナトリウムメトキシド(1.1

0g) から調製したヒドロキシルアミンのメタノール溶液 (16ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。溶媒留去後残渣にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル) で精製後クロロホルム-メタノールから再結晶して無色粉末状の標題化合物を得た (0.32g)。

融点 167.0~167.5℃

【0051】

以下、各々対応する出発原料を用い同様の操作を行い、表 1~表 27 に示す化合物 1~化合物 130 を得た。

【0052】

試験例 1

〔ラット腎ミクロソーム由来 20-HETE 産生酵素の阻害作用〕

本試験は J. Pharmacol. Exp. Ther., 第 268 巻, 第 474 頁 (1994) に記載の方法に準拠して行った。

被験薬を 50mM 3-モルホリノプロパンスルホン酸 (MOPS) (pH 7.4)、5mM 塩化マグネシウム及び 1mM エチレンジアミンテトラアセティックアシッドジソディウムソルト (EDTA) を含む組成の緩衝液に加えた後酵素源として自然発症高血圧ラット (オス, 6 週齢) の腎臓から調製したミクロソーム画分を、基質として [5,6,8,9,11,12,14,15] トリチウム-アラキドン酸 (アマシャム社製) 及び補酵素として NADPH (シグマ社製) を添加し 37 度で 1.5 時間反応させた。反応液にギ酸 (和光純薬製) を添加して反応を停止させた後、アセトニトリル (終濃度 50%) を加えて 1 時間 30 分室温で放置し ODS カラム (バイオシル C18, バイオラッド社製) を装着した放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィー (ギルソン社製) により 20-HETE の産生量を測定した。

各化合物無添加時の 20-HETE の産生量を 100% とし、各化合物 (1 μ M) を添加した時の 20-HETE 産生抑制率及び 20-HETE 産生を 50% 抑制する化合物濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。結果を表 1~表 27 に示す。

【0053】

表 1~表 27 より、本発明の化合物は、20-HETE 産生阻害効果を有する

ことが確認された。

【0054】

【発明の効果】

一般式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、20-HETE産生阻害剤として有用である。また、医薬、特に腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬として有用である。

このうち、請求項3に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、新規な化合物であり、上記効果にも優れたものである。

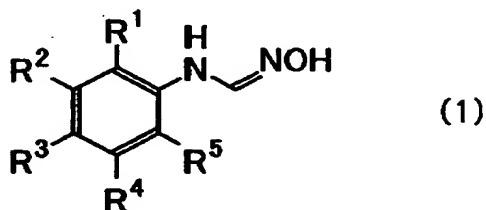
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮、拡張作用、細胞増殖惹起作用等に関与している20-HETEの産生酵素を阻害する薬剤の提供。

【解決手段】 次の一般式(1)

【化1】



(式中、R¹~R⁵は、各々同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子等を示す。)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩；及びかかる化合物又はその製薬学的に許容される塩等を有効成分とする医薬、腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬、20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-180472
受付番号	50000748880
書類名	特許願
担当官	佐藤 浩聡 7664
作成日	平成12年 8月 4日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000002819
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号
【氏名又は名称】	大正製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】	100074114
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部
【氏名又は名称】	北川 富造

【復代理人】

申請人

【識別番号】	100064908
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	志賀 正武

【選任した復代理人】

【識別番号】	100108578
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	高橋 詔男

【選任した復代理人】

【識別番号】	100089037
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	渡邊 隆

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002819]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都豊島区高田3丁目24番1号

氏 名 大正製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)